

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vardenafil Krka 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Vardenafil Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Vardenafil Krka 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg vardenafilia (vardenafiilihydrokloriditrihydraattina).

Yksi 10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg vardenafilia (vardenafiilihydrokloriditrihydraattina).

Yksi 20 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg vardenafilia (vardenafiilihydrokloriditrihydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Oranssinruskeita, pyöreitä, hieman kaksoiskuperia viistoreunaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa toisella puolella kaiverrus ”5”; tablettien halkaisija 5,5 mm.

10 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Oranssinruskeita, soikeita, hieman kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa toisella puolella jakourre ja toisella puolella kaiverrus ”10”; tablettien mitat 10,5 mm x 5,5 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

20 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Oranssinruskeita, pyöreitä, kaksoiskuperia viistoreunaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa toisella puolella jakourre ja toisella puolella kaiverrus ”20”; tablettien halkaisija 5,5 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten miesten erektiohäiriöiden hoito. Erektiohäiriöksi katsotaan kykenemättömyys saavuttaa tai ylläpitää tyydyttävään seksuaaliseen kanssakäymiseen riittävä erektio.

Jotta Vardenafil Krka toimisi tehokkaasti, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### Käyttö aikuisilla miehillä

Suositusannos on 10 mg otettuna tarvittaessa noin 25–60 minuuttia ennen seksuaalista kanssakäymistä. Lääkkeen tehokkuuden ja siedettävyyden mukaan annos voidaan suurentaa 20 mg:aan tai pienentää 5 mg:aan. Suurin suositeltu annos on 20 mg. Suurin suositeltu annostiheys on kerran päivässä. Vardenafil Krka voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Vaikutuksen alku saattaa viivästyä, jos tabletti otetaan runsasrasvaisen aterian yhteydessä (ks. kohta 5.2).

### Erytisryhmät

#### *Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)*

Annosta ei ole tarpeen säätää iäkkäille potilaille. Annoksen suurentamista 20 mg:n maksimiannokseen tulisi kuitenkin harkita huolellisesti yksilöllisen siedettävyyden mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

#### *Maksan vajaatoiminta*

5 mg:n aloitusannosta tulee harkita lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child–Pugh A–B). Annos voidaan sen jälkeen nostaa siedettävyyden ja tehon mukaan Korkein suositeltu annos keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh B) sairastaville potilaille on 10 mg (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), on harkittava 5 mg:n aloitusannosta. Annos voidaan siedettävyyden ja tehon mukaan nostaa ensin 10 mg:aan ja edelleen 20 mg:aan.

#### *Pediatriset potilaat*

Vardenafil Krka -valmistetta ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaille. Ei ole asianmukaista käyttää Vardenafil Krka -valmistetta pediatristen potilaiden hoidossa.

### Käyttö muita lääkkeitä käyttävillä potilailla

#### *CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö*

Käytettäessä vardenafiilia yhdessä CYP3A4 -estäjien, kuten erytromysiinin tai klaritromysiinin kanssa, vardenafiilin 5 mg:n annosta ei tule ylittää (ks. kohta 4.5).

### Antotapa

Suun kautta.

## 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vardenafiilin samanaikainen käyttö nitraattien tai typpioksidien luovuttajien (kuten amyylinitriitin) kanssa niiden kaikissa lääkemuodoissa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5 ja kohta 5.1).

Vardenafil Krka -valmistetta ei saa määrätä potilaalle, joilla on ilmennyt toisen silmän näkökyvyn menetys non-arteriittisen anteriorisen iskeemisen optikusneuropatian (NAION) seurauksena, riippumatta siitä, onko tämä liittynyt aiempaan altistukseen fosfodiesteriäsi 5:n (PDE5) estäjillä vai ei (ks. kohta 4.4).

Erektiohäiriöiden hoitoon käytettäviä lääkevalmisteita ei yleensä pidä antaa miehille, joille seksuaalinen aktiivisuus ei ole suositeltavaa (esim. potilaat, joilla on vaikea kardiovaskulaarinen sairaus kuten epästabili angina pectoris tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA III tai IV)).

Vardenafiilin turvallisuutta ei ole tutkittu seuraavilla potilasryhmillä ja siksi sen käyttö on vasta-aiheista, kunnes lisätietoa on saatavilla:

- vakava maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C)
- dialyysia vaativa loppuvaiheen munuaissairaus
- alhainen verenpaine (verenpaine alle 90/50 mmHg)
- äskettäin sairastettu aivohalvaus tai sydäninfarkti (viimeisen 6 kuukauden aikana)
- epästabili angina pectoris ja tunnettu perinnöllinen degeneratiivinen verkkokalvosairaus kuten retinitis pigmentosa.

Vardenafiilin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4-estäjien, kuten ketokonatsolin ja itrakonatsolin (oraalinen lääkemuoto), kanssa on vasta-aiheista yli 75-vuotiailla miehillä.

Vardenafiilin samanaikainen käyttö HIV-proteasiinestäjien, kuten ritonaviirin ja indinaviirin, kanssa on vasta-aiheista, sillä kyseiset lääkeaineet estävät voimakkaasti CYP3A4-entsyymiä (ks. kohta 4.5).

PDE5-inhinbiittoreiden, mukaan lukien vardenafiili, samanaikainen käyttö guanylaattisyklaasin stimulaattoreiden, kuten riosiguaatin, kanssa on vasta-aiheinen, koska se saattaa mahdollisesti johtaa oireiseen hypotensioon (ks. kohta 4.5).

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Erektiohäiriön diagnosoimiseksi ja erektiohäiriötä aiheuttavien muiden syiden selvittämiseksi on potilaalle syytä suorittaa terveydentilan kartoitus ja lääkärintarkastus ennen kuin lääkehoidon aloitusta harkitaan.

Ennen kuin mitään erektiohäiriöhoitoa aloitetaan, lääkärin pitää arvioida potilaan kardiovaskulaarinen tila, koska seksuaaliseen aktiivisuuteen liittyy tietynasteinen sydänkohtausriski (ks. kohta 4.3). Vardenafiililla on vasodilatoivia ominaisuuksia, jotka aiheuttavat lievän ja ohimenevän verenpaineen laskun (ks. kohta 5.1). Potilaat, joilla on vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma, kuten aorttastenoosi tai idiopaattinen hypertrofinen subaortaalinen stenoosi saattavat olla herkkiä vasodilatoivien lääkeaineiden, kuten tyypin 5 fosfodiesteriäsiin estäjien vaikutukselle.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä erektiohäiriölääkevalmisteita potilailla, joilla on peniksen anatominen epämuotoisuus (kuten peniksen angulaatio, paisuvaiskudoksen fibroosi tai Peyronien tauti), tai jos potilaalla on priapismille altistava sairaus (kuten sirppisoluanemia, multipple myelooma tai leukemia).

Vardenafil Krka kalvopäällysteisten tablettien sekä muiden erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden yhteiskäytön tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu. Siksi tällaista yhteiskäyttöä ei suositella.

Iäkkäät potilaat ( $\geq 65$ -vuotiaat) saattavat sietää 20 mg:n maksimiannosta muita heikommin (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

#### *Alfasalpaajien samanaikainen käyttö*

Alfasalpaajien ja vardenafiilin samanaikainen käyttö saattaa joillakin potilailla johtaa oireiseen hypotensioon, sillä molemmat aineet laajentavat verisuonia. Samanaikaista vardenafiilihoitoa voidaan suositella vain, jos potilaan alfasalpaajaterapia on vakaa. Potilailla, joiden alfasalpaajahoito on vakaa, vardenafiilin käyttö tulisi aloittaa pienimmällä suositellulla 5 mg:n kalvopäällysteisten tablettien aloitusannoksella. Vardenafiilia voidaan antaa samanaikaisesti tamsulosiinin kanssa tai alfutsosiinin kanssa milloin tahansa. Muiden alfasalpaajien ja vardenafiilin samanaikaisen käytön yhteydessä lääkkeiden annon välillä tulisi olla tauko (ks. kohta 4.5). Potilailla, joilla on optimaalinen vardenafiiliannos, alfasalpaajahoito tulisi aloittaa pienimmällä annoksella. Vardenafiilia käyttävillä potilailla alfasalpaajan annoksen asteittainen suurentaminen voi aiheuttaa verenpaineen laskua.

#### *CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö*

Vardenafiilin samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4-estäjien, kuten itrakonatsolin ja ketokonatsolin (oraalinen lääkemuoto) kanssa pitää välttää, koska näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on aiheuttanut hyvin korkeita plasman vardenafiilipitoisuuksia (ks. kohdat 4.5 ja 4.3).

Vardenafiiliannoksen tarkistus on mahdollisesti tarpeen, jos kohtalaista CYP3A4-estäjää, kuten erytromysiiniä tai klaritromysiiniä, annetaan samanaikaisesti (ks. kohdat 4.5 ja 4.2).

Samanaikaisesti nautitun greipin tai greippimehun oletetaan nostavan vardenafiilin plasma-pitoisuutta. Samanaikaista käyttöä pitää välttää (ks. kohta 4.5).

#### *Vaikutus QTc-väliin*

Yksittäiset, oraaliset vardenafiiliannokset ovat aiheuttaneet QTc-välin pitenemistä keskimäärin 8 ms 10 mg:n annoksella ja 10 ms 80 mg:n annoksella (ks. kohta 5.1). Yksittäinen 10 mg:n vardenafiili-annos annettuna samanaikaisesti vastaavan QT-vaikutuksen omaavan vaikuttavan aineen eli gatifloksasiinin (400 mg) kanssa osoittautui additiivisesti pidentävän QTc-aikaa 4 ms verrattuna kumpaankin vaikuttavaan aineeseen erikseen annettuna. Näiden QT-muutosten kliininen vaikutus ei ole tiedossa (ks. kohta 5.1).

Tämän löydöksen kliininen merkitys ei ole tiedossa, eikä sitä voida yleistää koskemaan kaikkia potilaita kaikissa tilanteissa, sillä se riippuu yksilöllisistä riskitekijöistä ja potilaan herkkyydestä. QTc-väliä mahdollisesti pidentävien lääkevalmisteiden käyttöä, myös vardenafiilia, on paras välttää potilailla, joilla on merkittäviä riskitekijöitä, kuten hypokalemia, perinnöllinen QT-ajan pidentyminen, samanaikainen lääkitys ryhmän IA (esim. kinidiini, prokaiiniamidi) tai ryhmän III (esim. amiodaroni, sotaloli) antiarytmialääkkeillä.

#### *Vaikutus näkökykyyn*

Näköhäiriöitä ja non-arteriittista anteriorista iskeemistä optikusneuropatiaa (NAION) on ilmoitettu vardenafiilin ja muiden PDE5-estäjien käytön yhteydessä. Potilasta on neuvottava lopettamaan Vardenafil Krka -valmisteen käyttö ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos ilmenee äkillisiä näköhäiriöitä (ks. kohta 4.3).

#### *Vaikutus verenvuotoon*

Ihmisen verihituleilla suoritetut *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että vardenafiililla ei ole antiaggregaatiovaikutusta, mutta suuret (hoitoannoksia selvästi suuremmat) vardenafiilipitoisuudet lisäävät typpioksidin luovuttajan, natriumnitroprussidin, antiaggregaatiovaikutusta. Vardenafiililla ei yksinään tai yhdessä asetyylisalisylihapon kanssa ollut vaikutusta vuotoaikaan ihmisellä (ks. kohta 4.5). Tietoja vardenafiilin turvallisuudesta verenvuotohäiriöitä tai aktiivista ulkustautia sairastavilla potilailla ei ole saatavilla. Sen vuoksi vardenafilia tulee antaa kyseisille potilaille ainoastaan huolellisen hyöty-riskisuhteen arvioinnin jälkeen.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

##### Muiden lääkkeiden vaikutukset vardenafiiliin

###### *In vitro* -tutkimukset

Vardenafiili metaboloituu pääasiallisesti maksaentsyymien sytokromi P450 (CYP) 3A4:n kautta ja jonkin verran CYP3A5- ja CYP2C-entsyymimuotojen kautta. Siksi näiden entsyymien estäjät voivat vähentää vardenafiilin eliminaatiota.

###### *In vivo* -tutkimukset

HIV-proteasiinin estäjä indinaviirin (800 mg kolmesti päivässä), joka on voimakas CYP3A4-estäjä, ja vardenafiilin (10 mg kalvopäällysteinen tabletti) yhteiskäyttö 16-kertaisti vardenafiilin pitoisuuspinta-alan (AUC) ja 7-kertaisti vardenafiilin huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ). Vardenafiilin pitoisuus plasmassa pieneni noin 4 % iin sen huippupitoisuudesta ( $C_{max}$ ) 24 tunnin kuluessa.

Vardenafiilin (5 mg) ja ritonaviirin (600 mg kahdesti päivässä) samanaikainen annostelu aiheutti vardenafiilin  $C_{max}$ -arvon nousun 13-kertaiseksi ja vardenafiilin AUC<sub>0-24</sub>-arvon nousun 49-kertaiseksi. Tämä interaktio johtuu siitä, että ritonaviiri estää vardenafiilin metaboloitumista maksassa. Ritonaviiri on erittäin voimakas CYP3A4-entsyymien estäjä, lisäksi se estää CYP2C9-entsyymiä. Ritonaviiri pidensi merkittävästi vardenafiilin puoliintumisaikaa 25,7 tuntiin (ks. kohta 4.3).

Ketokonatsolin (200 mg), joka on voimakas CYP3A4-estäjä, ja vardenafiilin (5 mg) yhteiskäyttö 10-kertaisti vardenafiilin pitoisuuspinta-alan (AUC) ja nelinkertaisti vardenafiilin huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) (ks. kohta 4.4).

Vaikka spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty muiden voimakkaiden CYP3A4-estäjien (kuten itrakonatsoli) kanssa, niiden samanaikaisen käytön vardenafiilin kanssa voidaan olettaa saavan aikaan samankaltaiset vardenafiilin pitoisuudet plasmassa kuin ketokonatsoli. Vardenafiilin samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4-estäjien, kuten itrakonatsolin ja ketokonatsolin (oraalinen käyttö) kanssa pitää välttää (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Vardenafiilin samanaikainen käyttö itrakonatsolin tai ketokonatsolin kanssa yli 75-vuotiaille miehille on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Erytromysiinin (500 mg kolmesti päivässä), joka on CYP3A4-estäjä, ja vardenafiilin (5 mg) samanaikainen käyttö nelinkertaisti vardenafiilin pitoisuus-aikakäyrän alaisen pinta-alan (AUC) ja kolminkertaisti sen huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ). Vaikka erillistä yhteisvaikutustutkimusta ei ole tehty, klaritromysiinin samanaikaisen käytön voidaan odottaa vaikuttavan samalla tavoin pitoisuus-aikakäyrän alaiseen pinta-alaan (AUC) ja huippupitoisuuteen ( $C_{max}$ ). Kun vardenafilia käytetään samanaikaisesti CYP3A4-järjestelmää kohtalaisesti estävien lääkkeiden, kuten erytromysiinin tai klaritromysiinin kanssa, vardenafiilin annostuksen tarkistus on mahdollisesti tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Simetidiinillä (400 mg kahdesti päivässä), joka on epäspesifinen sytokromi P450-estäjä, ei ollut samanaikaisesti vardenafiilin (20 mg) kanssa terveille vapaaehtoisille annettuna vaikutusta vardenafiilin pitoisuus-aikakäyrän alaiseen pinta-alaan (AUC) eikä huippupitoisuuteen ( $C_{max}$ ).

Koska greippimehu on heikko CYP3A4:n estäjä suolen seinämässä, saattavat vardenafiilin plasmapitoisuudet nousta kohtalaisesti (ks. kohta 4.4).

Vardenafiilin (20 mg) farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut samanaikainen anto H<sub>2</sub>-salpaaja ranitidiinin (150 mg kahdesti päivässä), digoksiinin, varfariinin, glibenklamidin eikä alkoholin (huippupitoisuuksien keskiarvo veressä 73 mg/dl) kanssa eikä kerta-annoksena annetun antasidin kanssa (magnesiumhydroksidi/a luminihydroksidi).

Vaikka spesifisiä interaktiotutkimuksia ei kaikkien lääkevalmisteiden osalta ole tehty, farmakokineettiset väestöanalyysit osoittivat, ettei seuraavien lääkeaineiden samanaikaisella käytöllä ollut vaikutusta vardenafiilin farmakokinetiikkaan: asetyylisalisyylihappo, ACE-estäjät, beetasalpaajat, heikot CYP3A4-estäjät, diureetit ja diabeteslääkkeet (sulfonyyliureat ja metformiini).

#### Vardenafiilin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Vardenafiilin ja ei-spesifien fosfodiesterasiestäjien, kuten teofylliinin ja dipyridamolin, välisistä yhteisvaikutuksista ei ole tietoa.

#### *In vivo -tutkimukset*

Verenpainetta alentavan vaikutuksen lisääntymistä ei havaittu kielen alle annettavan nitroglyseriinin (0,4 mg) yhteydessä annettaessa vardenafiilia (10 mg) vaihtelevin aikavälein (1 tunnista 24 tuntiin) ennen nitroglyseriiniannosta 18 terveellä miespotilaalla tehdyssä tutkimuksessa. 20 mg vardenafiilia voimisti 1 tai 4 tuntia vardenafiilin jälkeen otetun sublinguaalisen nitroglyseriinin (0,4 mg) verenpainetta alentavaa vaikutusta terveillä keski-ikäisillä koehenkilöillä. Verenpainevaikutusta ei havaittu, kun nitroglyseriini otettiin 24 h yksittäisen 20 mg:n vardenafiiliannoksen jälkeen. Kuitenkaan vardenafiilin aiheuttamasta nitraattien verenpainetta alentavan vaikutuksen lisääntymisestä potilailla ei ole tietoa, ja siksi samanaikainen käyttö on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Nikorandiili on kaliumkanavan aktivaattorin ja nitraatin yhdistelmä. Nitraattikomponenttinsa vuoksi sillä voi olla vakavia yhteisvaikutuksia vardenafiilin kanssa.

Koska alfasalpaaja-monoterapia saattaa laskea verenpainetta huomattavasti ja aiheuttaa erityisesti posturaalista hypotensiota ja pyörtymistä, tutkittiin niiden yhteisvaikutus vardenafiilin kanssa. Terveillä normotensiivisillä vapaaehtoisilla tehdyissä kahdessa yhteisvaikutustutkimuksessa raportoitiin merkittävässä määrin hypotensiota (joissain tapauksissa oireista), kun vardenafiilia annettiin samaan aikaan korkeisiin annoksiin titrattujen (tamsulosiinin tai teratsosiinin) alfasalpaajien kanssa. Teratsosiinia saavilla koehenkilöillä hypotensiota ilmeni useammin annettaessa vardenafiilia ja teratsosiinia samanaikaisesti kuin annettaessa ne yksitellen 6 tunnin aikavälillä.

Perustuen yhteisvaikutustutkimukseen, joissa hyvänlaatuista eturauhasen liikakasvua (BPH) sairastavat potilaat käyttivät vakiintunutta tamsulosiini-, teratsosiini- tai alfutsosiiniannosta:

- Oireellista verenpaineen laskua ei esiintynyt, kun vardenafiilia (kalvopäällysteisiä tabletteja) annettiin 5, 10 tai 20 mg:n annoksina lisälääkkeenä henkilöille, joiden tamsulosiinihoito oli vakaa. Kuitenkin 3:lla 21:stä tamsulosiinilla hoidetusta henkilöstä pystyasennossa mitattu verenpaine oli ohimenevästi alle 85 mmHg.
- Kun 5 mg vardenafiilia (kalvopäällysteisinä tabletteina) annettiin samanaikaisesti 5 tai 10 mg:n teratsosiiniannoksen kanssa, 21 potilaasta yhdellä ilmeni oireista posturaalista hypotensiota. Hypotensiota ei ilmennyt kun 5 mg:n vardenafiiliannoksen ja teratsosiiniannoksen välillä oli 6 tunnin tauko.

- Oireellista verenpaineen laskua ei lumelääkkeeseen verrattuna esiintynyt, kun vardenafiilia (kalvopäällysteisiä tabletteja) annettiin 5 tai 10 mg:n annoksina lisälääkkeenä henkilöille, joiden alfutsosiinihoito oli vakaa.

Siksi samanaikainen hoito tulisi aloittaa vain jos potilaan alfasalpaajahoito on vakaa. Potilailla, joiden alfasalpaajaterapia on vakaa, pitää vardenafiilin käyttö aloittaa 5 mg:n annoksella, joka on pienin suositeltu aloitusannos. Vardenafil Krka -valmistetta ja tamsulosiinia tai alfutsosiinia voidaan antaa samanaikaisesti milloin tahansa. Käytettäessä muita alfasalpaajia samanaikaisesti vardenafiilin kanssa, lääkkeiden annostelun välillä tulisi olla tauko (ks. kohta 4.4).

Merkitseviä yhteisvaikutuksia ei havaittu annettaessa CYP2C9:n kautta metaboloituvaa varfariinia (25 mg) tai digoksiinia (0,375 mg) samanaikaisesti vardenafiilin (20 mg kalvopäällysteiset tabletit) kanssa. Vardenafiilin (20 mg) samanaikaisella annolla glibenklamidin (3,5 mg) kanssa ei ollut vaikutusta glibenklamidin suhteelliseen hyötyosuuteen. Tutkimuksessa, jossa annettiin verenpainepotilaille vardenafiilia (20 mg) samanaikaisesti hitaasti vapautuvan nifedipiinin (30 mg tai 60 mg) kanssa todettiin makuuasennossa mitatussa systolisessa paineessa 6 mmHg:n ja diastolisessa paineessa 5 mmHg:n lisäalennus. Tähän liittyi sydämen syketaajuuden nopeutuminen 4 lyöntiä per minuutti.

Kun vardenafiilia (20 mg kalvopäällysteiset tabletit) ja alkoholia (huippupitoisuuksien keskiarvo veressä 73 mg/dl) otettiin samanaikaisesti, vardenafiili ei voimistanut alkoholin vaikutusta verenpaineeseen ja syketaajuuteen eikä vardenafiilin farmakokinetikka muuttunut. Vardenafiili (10 mg) ei lisännyt asetyylilisäylyhapon (2 x 81 mg) aiheuttamaa vuotoajan pitenemistä.

#### Riosiguaatti

Prekliiniset tutkimukset osoittivat additiivisen verenpaineen laskua lisäävän vaikutuksen kun PDE5-inhibiittoreita käytettiin riosiguaatin kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa riosiguaatin on osoitettu lisäävän PDE5-inhibiittoreiden hypotensiivista vaikutusta. Yhdistelmän myönteisistä vaikutuksista ei ole näyttöä tutkitussa populaatiossa. Samanaikainen riosiguaatin ja PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien vardenafiili, käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Vardenafil Krka -valmistetta ei ole tarkoitettu naisten käyttöön. Vardenafiilia ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Hedelmällisyystietoja ei ole saatavilla.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Koska huimausta ja näköhäiriöitä on raportoitu vardenafiililla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, potilaiden tulee olla selvillä Vardenafil Krka -valmisteen mahdollisista vaikutuksista ennen ajamaan lähtemistä tai koneiden käyttämistä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset, joita on raportoitu kalvopäällysteisten vardenafiilitablettien yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa, olivat yleisesti ohimeneviä ja luonteeltaan lieviä tai keskivaikkeitä. Yleisin ilmoitettu haittavaikutus, jota esiintyy  $\geq 10$  %:lla potilaista, on päänsärky.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-yleisyyssuokituksen mukaisesti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset

( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu:

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
<b>Infektiot</b>				Konjunktiviitti	
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Allerginen edeema tai angioedeema	Allerginen reaktio	
<b>Psykkiset häiriöt</b>			Unihäiriö	Ahdistuneisuus	
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Huimaus	Uneliaisuus Parestesia ja dysestesia	Synkopee Kouristuskohtaus Muistinmenetys	
<b>Silmät</b>			Näköhäiriöt Silmien verestys Värinäön vääristymät Silmäkipu ja epämiellyttävät tuntemukset silmissä Valonarkuus	Silmänpaineen lisääntyminen Kyynelmuodostuksen lisääntyminen	Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia Näköhäiriöt
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			Tinnitus Kiertohuimaus		Äkillinen kuulonmenetys
<b>Sydän</b>			Sydämentykytys Takykardia	Sydäninfarkti Kammioeräiset takyarytmiat Angina pectoris	
<b>Verisuonisto</b>		Punoitus		Hypotensio Hypertensio	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Nenän tukkoisuus	Hengenahdistus Nenän sivuonteloiden tukkoisuus	Nenäverenvuoto	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Dyspepsia	Ruokatorven refluksitauti Mahatulehdus Maha-suolikanavan ja vatsan kipu Ripuli Oksentelu Pahoinvointi Suun kuivuminen		
<b>Maksa ja sappi</b>			Transaminaasipitoisuuden kohoaminen	Gamma-GT:n kohoaminen	
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>			Punoitus Ihottuma	Valoherkkyysoireet	



<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Selkäkipu Kohonnut kreatiinifosfokinaasi Myalgia Lihaskouristusten lisääntyminen		
<b>Munuaiset ja virtsatied</b>					Hematuria
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			Lisääntyneet erektiot	Priapismi	Siittimen verenvuoto Hematospermia
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			Sairauden tunne	Rintakipu	

Siittimen verenvuotoa, hematospermiaa ja hematuriaa on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä spontaaniin raportointiin perustuvassa aineistossa kaikkien PDE5-inhibiittorien, mukaan lukien vardenafiili, käytön yhteydessä.

20 mg:n kalvopäällysteisten vardenafiilitablettien annoksen yhteydessä iäkkäillä potilailla (> 65-vuotiailla) oli enemmän päänsärkyä (16,2 % vs. 11,8 %) ja huimausta (3,7 % vs. 0,7 %) kuin nuoremmilla potilailla (< 65-vuotiailla). Yleensä haittavaikutusten esiintyvyyden (varsinkin huimauksen) on osoitettu olevan hieman suuremman potilailla, joilla on ollut hypertensiota. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen toisen samaan lääkeaineryhmään kuuluvan valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen toisen samaan lääkeaineryhmään kuuluvan valmisteen yhteydessä on ilmoitettu

#### *Verisuonistohäiriöt*

Vakavia kardiovaskulaarisia reaktioita, kuten aivoverenvuoto, sydänperäinen äkkikuolema, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), epästabili angina pectoris ja kammioeräinen rytmihäiriö on raportoitu toisen tähän ryhmään kuuluvan valmisteen yhteydessä sen markkinoille tulon jälkeen.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Vapaaehtoisilla tehdyissä kerta-annostutkimuksissa vardenafiilin (kalvopäällysteisten tablettien) annokset

aina 80 mg/vrk asti olivat siedettyjä ilman vakavien haittavaikutusten ilmaantumista.

Kun vardenafiilia annettiin useammin ja suositeltua annostusta suurempina annoksina (40 mg kalvopäällysteisinä tabletteina kahdesti päivässä), raportoitiin joitakin tapauksia kovaa selkäkipua. Siihen ei liittynyt lihas- eikä neurologista toksisuutta.

Yliannostustapauksessa käytetään tarpeenmukaista elintoimintoja ylläpitävää perushoitoa. Dialyysin ei uskota lisäävän munuaispuhdistumaa, sillä vardenafiili on voimakkaasti plasmaproteiineihin sitoutunut eikä erity merkittävästi virtsaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: G04BE09.

Vardenafiili on oraalinen erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettu lääke. Luonnollisessa tilanteessa eli seksuaalisen stimulaation yhteydessä se parantaa heikentynyttä erektiota lisäämällä verenvirtausta penikseen.

Peniksen erektio on hemodynaaminen prosessi. Seksuaalisen stimulaation aikana vapautuu typpioksidia. Typpioksidi aktivoi guanylaattisyklaasientsyymien, jolloin syklisen guanosiinimonofosfaatin (cGMP) pitoisuus paisuvaiskudoksessa suurenee. Tämä puolestaan aiheuttaa sileälihaksen rentoutumisen, jolloin penikseen pääsee virtaamaan enemmän verta. cGMP:n määrää säätelee guanylaattisyklaasin kautta tapahtuvan synteessin nopeus ja cGMP:tä hydrolysoivien fosfodiesterasien (PDE) kautta tapahtuvan hajoamisen nopeus.

Vardenafiili on potenti ja selektiivinen cGMP-spesifisen fosfodiesterasii tyypin 5:n (PDE5) estäjä. PDE5 on tärkein fosfodiesterasii ihmisen paisuvaiskudoksessa. Vardenafiili lisää voimakkaasti endogeenisen typpioksidin vaikutusta paisuvaiskudoksessa estämällä PDE5:tä. Kun typpioksidia vapautuu seksuaalisen stimulaation seurauksena, vardenafiili estää PDE5:n toiminnan, mikä johtaa lisääntyneisiin cGMP-pitoisuuksiin paisuvaiskudoksessa. Siksi vardenafiilin suotuisan hoitovaikutuksen saavuttamiseksi tarvitaan seksuaalista stimulaatiota.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet vardenafiilin vaikutuksen olevan voimakkaampi PDE5:een kuin muihin fosfodiesteraseihin (> 15-kertainen verrattuna PDE6:een, > 130-kertainen verrattuna PDE1:een, > 300-kertainen verrattuna PDE11:een, ja > 1000-kertainen verrattuna seuraaviin: PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 ja PDE10).

Peniksen pletysmografisessa (RigiScan) tutkimuksessa vardenafiili 20 mg aiheutti sukupuolilyhdyntään riittävän erektion (60 % jäykkyys RigiScan:illa mitattuna) joillakin miehillä jopa 15 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Tässä tutkimuksessa koehenkilöiden kokonaisvaste vardenafiiliin oli tilastollisesti merkitsevä verrattuna plaseboon 25 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Vardenafiili aiheuttaa lievän ja ohimenevän verenpaineen laskun, jolla useimmissa tapauksissa ei ole kliinistä merkitystä. Annettaessa vardenafiilia 20 mg ja 40 mg, makuuasennossa mitatun systolisen verenpaineen laskun keskiarvo oli -6,9 mmHg 20 mg:lla ja -4,3 mmHg 40 mg:lla verrattaessa plaseboon. Nämä vaikutukset ovat yhdenmukaisia PDE5-estäjien vasodilatoivien vaikutusten kanssa ja johtuvat todennäköisesti cGMP tasojen noususta verisuonten sileissä lihaskudoksissa. Vardenafiilin kerta-annos ja

annokset 40 mg:aan asti suun kautta otettuina eivät aiheuttaneet kliinisesti merkitseviä muutoksia EKG:ssä terveille vapaaehtoisille miehille.

Yhden annoksen satunnaistetussa vaihtovuoroisessa kaksoissokkotutkimuksessa vertailtiin vardenafiilin (10 mg ja 80 mg), sildenafiliin (50 mg ja 400 mg) ja plasebon vaikutuksia QT-välin pituuteen 59 terveellä mieshenkilöllä. Moksifloksasiini (400 mg) otettiin mukaan sisäiseksi kontrolliksi. Vaikutukset QT-väliin mitattiin tunti annoksen ottamisen jälkeen (keskimääräinen vardenafiilin  $t_{max}$ ). Tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa, että 80 mg:n kerta-annoksella vardenafiilia suun kautta otettuna ei ole yli 10 ms:n vaikutusta QTc-väliin (toisin sanoen tarkoitus oli esittää vaikutuksen puuttuminen) plaseboon verrattuna. Vaikutus laskettiin Friderician korjauskaavalla ( $QTcF=QT/RR^{1/3}$ ) perustasolla sekä tunti lääkkeen ottamisen jälkeen. Tulosten perusteella vardenafiili pidensi QTc-aikaa (Fridericia) 8 ms (90 %:n luottamusväli (CI): 6–9) ja 10 ms (90 %:n CI: 8–11) 10 mg:n ja 80 mg:n annoksilla verrattuna plaseboon, ja pidensi QTci-aikaa 4 ms (90 %:n CI: 3–6) ja 6 ms (90 %:n CI: 4–7) 10 mg:n ja 80 mg:n annoksilla verrattuna plaseboon tunti lääkkeen ottamisen jälkeen.  $T_{max}$ -tasolla ainoastaan QTcF:n keskimääräinen muutos oli tutkimuksessa asetetun rajan ylläpuolella (keskimäärin 10 ms, 90 % CI 8–11) 80 mg:n vardenafiiliannoksen jälkeen. Kun käytettiin yksilöllistä korjauskaavaa, yksikään arvo ei ylittänyt asetettua rajaa.

Markkinoille tulon jälkeen tehdyssä erillisessä tutkimuksessa, johon osallistui 44 tervettä vapaaehtoista, vardenafiilin 10 mg:n kerta-annoksen tai 50 mg:n sildenafiliannoksen kanssa annettiin samanaikaisesti 400 mg gatifloksasiinia, jolla on vastaava QT-vaikutus. Vardenafiili pidensi QTc-aikaa (Fridericia) 4 ms ja sildenafili 5 ms verrattuna kumpaankin lääkkeeseen erikseen annettuna. Näiden QT-muutosten kliininen merkitys ei ole tiedossa.

#### Lisätietoja kliinisistä tutkimuksista

Kliinisissä tutkimuksissa vardenafiilia on annettu yli 17 000:lle 18–89-vuotiaalle erektiohäiriöstä kärsivälle miehelle, joista monilla oli useita samanaikaisia sairauksia. Yli 2 500:aa potilasta on hoidettu vardenafiililla kuuden kuukauden ajan tai kauemmin. Näistä yli 900:aa on hoidettu vuoden tai pitempään.

Seuraavat potilasryhmät olivat edustettuina: iäkkäät (22 %), verenpainepotilaat (35 %), diabeetikot (29 %), potilaat, joilla oli iskeeminen sydänsairaus ja muu kardiovaskulaarinen sairaus (7 %), krooninen keuhkosairaus (5 %), hyperlipidemia (22 %), depressio (5 %), radikaali prostatektomia-potilaat (9 %). Seuraavat ryhmät olivat vähäisesti edustettuina kliinisissä tutkimuksissa: iäkkäät (> 75 vuotta, 2,4 %) ja tietyt kardiovaskulaariset potilaat (ks. kohta 4.3). Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty potilaille, joilla on keskushermostosairaus (selkäydinvammapotilaita lukuun ottamatta), vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, lantionalueelle suoritettu leikkaus (lukuun ottamatta hermoja säästävää prostatektomiaa) tai trauma tai joille on annettu sädehoitoa lantion alueelle, eikä potilailla, joilla on seksuaalista haluttomuutta tai peniksen anatominen epämuotoisuus.

Keskeisissä tutkimuksissa vardenafiilihoito (kalvopäällysteiset tabletit) paransi erektiota plaseboon verrattuna. Pieni ryhmä potilaita, joka ryhtyi seksuaaliseen kanssakäymiseen 4–5 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen, kykeni saavuttamaan seksuaaliseen kanssakäymiseen tarvittavan erektion ja ylläpitämään erektion paremmin kuin plaseboryhmä.

Kiinteän annoksen (kalvopäällysteiset tabletit) tutkimuksissa, joissa erektiohäiriöstä kärsivät miehet olivat laajasti edustettuina, potilaista 68 % (5 mg), 76 % (10 mg) ja 80 % (20 mg) kykeni saavuttamaan seksuaaliseen kanssakäymiseen tarvittavan erektion (SEP 2) verrattuna plaseboryhmään (49 %) yli 3 kuukauden tutkimusjakson aikana. Erektion ylläpitämiseen kykeni (SEP 3) tässä samassa tutkimuksessa vastaavasti 53 % (5 mg), 63 % (10 mg) ja 65 % (20 mg) verrattuna plaseboryhmään (29 %).

Suurimpien tehoa mittaavien vardenafiilitutkimusten yhdistettyjen tulosten perusteella potilaat kykenivät

saavuttamaan seksuaaliseen kanssakäymiseen tarvittavan erektion seuraavasti; psykogeeninen erektiohäiriö (77–87 %), sekalaiset erektiohäiriöt (69–83 %), orgaaninen erektiohäiriö (64–75 %), iäkkäät (52–75 %), iskeeminen sydänsairaus (70–73 %), hyperlipidemia (62–73 %), krooninen keuhkosairaus (74–78 %), depressio (59–69 %) ja potilaat, joita hoidettiin samanaikaisesti verenpainelääkkeillä (62–73 %).

Kliinisissä tutkimuksissa diabetes mellitusta sairastavilla potilailla vardenafiili annoksilla 10 mg ja 20 mg paransi merkittävästi erektiofunktiota kuvaavaa pistemäärää, kykyä saavuttaa ja ylläpitää tyydyttävään yhdyntään riittävä erektio ja paransi peniksen jäykistymistä (rigiditeettiä) verrattuna plaseboon. Potilaista, jotka olivat mukana tutkimuksessa kolme kuukautta, 10 mg:n annoksella erektion kykeni saavuttamaan 61 % ja erektiota ylläpitämään 49 % potilaista ja 20 mg:n vardenafiiliannoksella vastaavasti 64 % potilaista kykeni saavuttamaan erektion ja 54 % kykeni ylläpitämään erektiota. Vastaavasti plaseboryhmässä 36 % kykeni saavuttamaan erektion ja 23 % kykeni ylläpitämään erektiota.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joille oli tehty prostatektomia, vardenafiili paransi annoksilla 10 mg ja 20 mg merkittävästi erektiofunktiota kuvaavaa pistemäärää, kykyä saavuttaa tyydyttävään yhdyntään riittävä erektio ja ylläpitää sitä sekä peniksen jäykistymistä verrattuna plaseboon. Potilaista, jotka olivat mukana tutkimuksessa kolme kuukautta, 10 mg:n annoksella erektion kykeni saavuttamaan 47 % ja erektiota ylläpitämään 37 % potilaista ja 20 mg:n vardenafiiliannoksella vastaavasti 48 % potilaista kykeni saavuttamaan erektion ja 34 % kykeni ylläpitämään erektiota. Vastaavasti plaseboryhmässä 22 % kykeni saavuttamaan erektion ja 10 % kykeni ylläpitämään erektiota.

Kliinisissä tutkimuksissa selkäydinvammapotilailla erilaisina annoksina käytetty vardenafiili paransi merkittävästi erektiofunktiota kuvaavaa pistemäärää, kykyä saavuttaa tyydyttävään yhdyntään riittävä erektio ja ylläpitää sitä sekä peniksen jäykistymistä verrattuna plaseboon. Normaalin IIEF:ää kuvaavan pistemäärän ( $\geq 26$ ) jälleen saavuttaneiden määrä oli vardenafiilia käyttäneillä potilailla 53 % verrattuna plaseboon, jolla määrä oli 9 %. Potilaista, jotka olivat mukana tutkimuksessa kolme kuukautta ja kuuluivat vardenafiiliryhmään, erektion kykeni saavuttamaan 76 % ja erektiota kykeni ylläpitämään 59 % potilaista. Vastaavasti plaseboryhmässä 41 % kykeni saavuttamaan erektion ja 22 % kykeni ylläpitämään erektiota. Tulokset olivat kliinisesti ja tilastollisesti merkitseviä ( $p < 0,001$ ).

Vardenafiilin teho ja turvallisuus on varmistettu pitkäaikaistutkimuksissa.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset kaikkien pediatristen potilasryhmien erektiohäiriöiden hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Bioekvivalenssitutkimukset ovat osoittaneet, että suussa hajoava 10 mg:n vardenafiilitabletti ei ole bioekvivalentti kalvopäällysteisiin 10 mg:n vardenafiilitabletteihin nähden; sen vuoksi suussa hajoavaa lääkemuotoa ei pidä käyttää samanarvoisena kalvopäällysteisen 10 mg:n vardenafiilitabletin kanssa.

### Imeytyminen

Kalvopäällysteisistä vardenafiilitableteista vardenafiili imeytyy nopeasti ja sen suurimmat havaitut pitoisuudet plasmassa saavutetaan joillakin miehillä jopa 15 minuutin kuluttua oraalisen annostelun jälkeen. Kuitenkin 90-prosenttisesti huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 30–120 minuutin kuluessa (mediaani 60 minuuttia) annettuna suun kautta tyhjään mahaan. Keskimääräinen absoluuttinen hyötöosuus oraalisessa annostuksessa on 15 %. Suositelluilla annoksilla (5–20 mg) suun kautta otettuna

vardenafiilin pitoisuuspinta-ala (AUC) ja huippupitoisuus ( $C_{\max}$ ) suurenevät lähes suhteessa annokseen.

Otettaessa kalvopäällysteisiä vardenafiilitabletteja rasvaisen aterian (sisältäen rasvaa 57 %) yhteydessä imeytyminen hidastuu aiheuttaen keskimäärin 60 minuutin viiveen ( $t_{\max}$ ) huippupitoisuuden saavuttamisessa, ja keskimääräinen huippupitoisuus ( $C_{\max}$ ) pienenee 20 %. Vardenafiilin pitoisuus-aikakäyrän alaiseen pinta-alaan (AUC) sillä ei ole vaikutusta. 30 % rasvaa sisältävän aterian jälkeen vardenafiilin imeytymisnopeus ja -aste ( $t_{\max}$ ,  $C_{\max}$  ja AUC) säilyvät muuttumattomina verrattuna sen ottamiseen tyhjään mahaan.

### Jakautuminen

Vardenafiilin keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus on 208 l, joten vardenafiili jakautuu kudoksiin.

Vardenafiili ja sen tärkein metaboliitti veressä (M1) sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin (noin 95 %, vardenafiili tai M1). Sekä vardenafiilin että M1:n proteiiniinsitoutuminen on riippumatonta lääkkeen kokonaispitoisuudesta.

Terveiden koehenkilöiden siemennesteestä 90 minuuttia vardenafiilin annon jälkeen tehtyjen mittauksien perusteella ainoastaan 0,00012 % annetusta annoksesta saattaa olla potilaiden siemennesteessä.

### Biotransformaatio

Kalvopäällysteisissä tableteissa oleva vardenafiili metaboloituu pääasiallisesti maksassa sytokromi P450 (CYP) 3A4:n välityksellä sekä jossain määrin CYP3A5- ja CYP2C-entsyymimuotojen välityksellä.

Ihmisillä tärkein metaboliitti veressä (M1) syntyy vardenafiilin desetylaatiossa ja metaboloituu edelleen eliminaation puoliintumisaika ollessa noin 4 tuntia. Osia M1:stä on glukuronideina systeemissä verenkierrossa. Metaboliitti M1:llä on samanlainen fosfodiesteriaselektiivisyysprofiili kuin vardenafiililla, ja sen *in vitro* -voimakkuus fosfodiesteriase tyypin 5:tä kohtaan on noin 28 % verrattuna vardenafiiliin, jolloin sen osuus vaikutuksesta on noin 7 %.

### Eliminaatio

Vardenafiilin kokonaispuhdistuma on 56 l/h, jolloin terminaalinen puoliintumisaika on noin 4-5 tuntia. Oraalisen annon jälkeen vardenafiili erittyy metaboliitteina pääasiallisesti ulosteeseen (noin 91–95 % annoksesta) ja vähemmässä määrin virtsaan (noin 2–6 % annoksesta).

### Farmakokinetiikka erityisryhmillä

#### *Iäkkäät*

Terveillä iäkkäillä ( $\geq 65$ -vuotiaat) vapaaehtoisilla vardenafiilin eliminoituminen maksan kautta oli pienentynyt verrattuna terveisiin nuorempiin (18–45-vuotiaat) vapaaehtoisiin. Kalvopäällysteisiä vardenafiilitabletteja ottaneilla iäkkäillä miehillä oli keskimäärin 52 % suurempi vardenafiilin AUC ja 34 % suurempi  $C_{\max}$  verrattuna nuorempiin miehiin (ks. kohta 4.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Vapaaehtoisilla, joilla oli lievä tai keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–80 ml/min), vardenafiilin farmakokinetiikka oli samanlainen kuin kontrolliryhmällä, johon kuuluvien henkilöiden munuaisten toiminta oli normaalia. Vapaaehtoisilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $< 30$  ml/min) keskimääräinen AUC suureni 21 % ja keskimääräinen  $C_{\max}$  pieneni 23 % verrattuna vapaaehtoisiin, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa. Tilastollisesti merkittävää korrelaatiota ei havaittu kreatiniinipuhdistuman ja vardenafiilialtistumisen (AUC ja  $C_{\max}$ ) välillä (ks. kohta 4.2). Vardenafiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu dialyysia tarvitsevilla potilailla (ks.

kohta 4.3).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh A ja B), vardenafiilin puhdistuma oli pienentynyt samassa suhteessa kuin maksan vajaatoimintakin. Potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh A), vardenafiilin keskimääräiset pitoisuuspinta-ala (AUC) ja huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) lisääntyivät 17 % ja 22 % verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh B), vardenafiilin keskimääräiset AUC ja  $C_{max}$  lisääntyivät 160 % ja 133 % verrattuna terveisiin koehenkilöihin (ks. kohta 4.2). Vardenafiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C) (ks. kohta 4.3).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Selluloosa, mikrokiteinen  
Krospovidoni, tyyppi A  
Piidoksidi, kolloidinen, vedetön  
Magnesiumstearaatti (E470b)

#### Tabletin päällyste

Hypromelloosi  
Makrogoli 4000  
Titaanidioksidi (E171)  
Rautaoksidi, keltainen (E172)  
Rautaoksidi, punainen (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Läpipainopakkaus (PVC/PVDC//alumiinikalvo): 2, 4, 8, 12 ja 20 kalvopäällysteistä tablettia pahvikotelossa.

Yksittäispakattu läpipainopakkaus (PVC/PVDC//alumiinikalvo): 2 x 1, 4 x 1, 8 x 1, 12 x 1 ja 20 x 1 kalvopäällysteistä tablettia pahvikotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Krka, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

5 mg: 34169  
10 mg: 34170  
20 mg: 34171

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.3.2017